

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de Pédiatrie et Génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

Directeur de Thèse : Professeur Pierre C. SIZONENKO
Biologie clinique de la Croissance
et de la Reproduction

**EVOLUTION DE L'OESTRONE PLASMATIQUE
AU COURS DU DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE FEMININ
Comparaison avec l'oestradiol, la progestérone
et le sulfate de déhydroépiandrostérone**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine —

par
Claude BOLOGNINI
—
de
GENEVE

Thèse No 3745

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979
—

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de Pédiatrie et Génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

Directeur de Thèse : Professeur Pierre C. SIZONENKO
Biologie clinique de la Croissance
et de la Reproduction

**EVOLUTION DE L'OESTRONE PLASMATIQUE
AU COURS DU DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE FEMININ**
Comparaison avec l'oestradiol, la progestérone
et le sulfate de déhydroépiandrostérone

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Claude BOLOGNINI

de

GENEVE

Thèse No 3745

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Pierre Ferrier et du professeur Pierre Sizonenko, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 mai 1979

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3745



Je remercie Monsieur le professeur P.C. Sizonenko qui m'a proposé ce travail et qui m'a aidé à le réaliser, Madame C. Schopfer avec laquelle nous avons examiné les sujets durant plus de six années, Mademoiselle M. Béguin pour son assistance technique, Mademoiselle L. Rochat pour son travail de dactylographie et Monsieur D. Furrer pour la réalisation graphique des figures.

Etude réalisée avec l'aide du "Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique" (4.18.70, 6.109.073 et 3.747.076).

A MES PARENTS

A FRANCOISE

A FANNY ET YVES

INTRODUCTION

Il faut attendre Jenner et collaborateurs en 1972 (1) pour avoir la première étude des taux sériques d'oestradiol et de gonadotrophines durant la puberté. Ceci grâce à l'application des nouvelles techniques de dosage radioimmunologique qui ont permis à cet auteur d'étudier les relations hypophyso-gonadiques chez l'enfant prépubère, chez l'adolescente normale aussi bien que lors des variations du développement pubertaire. La même année, Saez et collaborateurs (2) étudient les oestrogènes plasmatiques avant la puberté et soulignent aussi l'intérêt des dosages radioimmunologiques qui permettent une approche beaucoup plus précise alors qu'auparavant, des techniques peu spécifiques se basant sur les mesures des taux urinaires de ces hormones stéroïdiennes avaient seules permis d'essayer de comprendre les mécanismes de leurs sécrétions (3,4,5).

Depuis ces premiers travaux, d'autres auteurs ont publié des études intéressantes concernant les oestrogènes, la testostérone, les gonadotrophines avant et pendant la puberté (6,7,8,9,10). Puis l'intérêt s'est porté sur la sécrétion surrénale d'androgènes, la Δ^4 -androstènedione, la déhydroépiandrostérone et son sulfate (11,12,13,14,15,16) dont la sécrétion précède de deux à trois ans environ le début de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Dans l'étude longitudinale que nous décrivons ici, il nous a paru intéressant d'essayer surtout de suivre la sécrétion de l'oestrone dans la période prépubertaire puis dans la période pubertaire. Parallèlement nous avons aussi étudié les variations des taux plasmatiques d'oestradiol, du sulfate de déhydroépiandrostérone et de progestérone, chez les mêmes sujets et durant les mêmes périodes prépubertaires et pubertaires.

Sujets et méthodes

Du printemps 1971 à l'été 1977, 15 filles nées en 1964 et 15 filles nées en 1961 ont été suivies régulièrement tous les six mois puis, pour celles nées en 1961, tous les ans après la ménarche. Ces jeunes filles faisaient partie d'une étude beaucoup plus vaste groupant environ trois-cents garçons et filles et dont le présent travail ne représente qu'un des volets. Toutes étaient volontaires et avaient l'accord des parents de participer à cette enquête. Toutes étaient en bonne santé.

Lors de chaque visite, nous avons procédé à un examen clinique afin d'estimer le développement des seins, de la pilosité pubienne et axillaire que nous avons classé selon les critères modifiés de Tanner (17,18). Tenant compte de ces critères et de l'examen des organes génitaux (coloration de la muqueuse vaginale, développement des grandes et petites lèvres), nous avons utilisé le classement général P1 à P5 tel qu'il a été décrit par Sizonenko (19) et par Jenner (1), où P1 correspond aux jeunes filles sans aucun signe du début de la puberté et P5 aux jeunes filles ayant eu leur ménarche. L'âge osseux a aussi été déterminé par deux examinateurs différents lors de chaque examen selon la méthode et les critères de Greulich et Pyle (20), utilisant une radiographie de la main et du poignet gauches.

A chaque fois également, un prélèvement veineux de vingt millilitres de sang a été fait entre 8 et 11 heures. Le sang a pu être rapidement centrifugé à 4 degrés Centigrade et le plasma a été gardé à -20 degrés Centigrade jusqu'à l'analyse.

La technique de dosage radioimmunologique utilisée pour le sulfate de déhydroépiandrostérone a été décrite par Sizonenko et collaborateurs (13). Celles utilisées pour l'oestradiol et l'oestrone ont également déjà été décrites (21) de même que la méthode utilisée pour le dosage de la progestérone (21).

Les analyses statistiques des résultats ont dû être traitées selon le "Student's t test for unpaired data" (22) car, d'une part les données étant surtout comparées à l'âge osseux (d'où nombre variable de données) et d'autre part certaines analyses n'ayant pas toujours pu être faites en raison d'incidents techniques, il n'a pas été possible d'utiliser le "Student's t test for paired data" (22).

Résultats

Comme nous l'avons dit plus haut, nous avons donc étudié longitudinalement pendant six années deux groupes de 15 jeunes filles, le premier groupe entre l'âge de 7 ans et l'âge de 13 ans (filles nées en 1964), le second groupe entre l'âge de 10 ans et l'âge de 16 ans (filles nées en 1961). Nous avons tout d'abord comparé la moyenne des valeurs plasmatiques ($\pm$ erreur standard de la moyenne : ESM) de l'oestrone, de l'oestradiol et du sulfate de la déhydroépiandrostérone selon l'âge osseux et selon l'âge chronologique des jeunes filles de chaque groupe. Nous avons fait de même avec la moyenne des valeurs plasmatiques de la progestérone. Puis nous avons groupé les deux collectifs et avons comparé la moyenne des valeurs plasmatiques de l'oestrone, de l'oestradiol, du sulfate de déhydroépiandrostérone et de la progestérone selon les stades pubertaires P1-P2-P3-P4. Enfin, et cela uniquement pour les jeunes filles nées en 1961 (celles nées en 1964 n'ayant pas toutes atteint le stade P5), nous avons comparé, après la ménarche, les valeurs d'oestrone et d'oestradiol selon quatre phases du cycle menstruel définies de la façon suivante, le jour 1 correspondant au premier jour des menstruations :

- Première phase : du cinquième au douzième jour
- Deuxième phase : du treizième au dix-septième jour
- Troisième phase : du dix-huitième au vingt-huitième jour
- Quatrième phase : après le vingt-huitième jour jusqu'au premier jour du cycle suivant.

Entre le dix-huitième et le vingt-huitième jour du cycle (phase lutéale) nous avons séparé les valeurs plasmatiques d'oestrone et d'oestradiol selon les valeurs plasmatiques correspondantes de progestérone. Pour cette étude des valeurs plasmatiques d'oestrone et d'oestradiol des jeunes filles ayant atteint le stade P5, nous avons encore séparé celles qui concernent les deux premières années après la ménarche de celles qui sont au-delà de ces deux premières années.

Dans notre étude, l'âge moyen de la ménarche est de 12,1 ans ($\pm$ 0,2 ESM) pour 15 filles nées en 1961, et l'âge moyen du passage à P2 de 10,4 ans ($\pm$ 0,2 ESM) pour 15 filles nées en 1964.

Nous voulons maintenant analyser les résultats de notre étude selon ce qui vient d'être exposé :

- 1) Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestrone (pg/ml), de l'oestradiol (pg/ml) et du sulfate de déhydroépiandrostérone (ng/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1964. (tableaux 1, 2 et 3 et figure 1) :

De 7 ans d'âge osseux (nous n'avons que très peu de valeurs pour les âges osseux de 6 et 6,5 ans) à 10 ans d'âge osseux, il n'y a pratiquement pas de variation des valeurs plasmatiques de l'oestrone, valeurs se situant autour de 30 pg/ml. Les valeurs que nous avons trouvées pour cette période prépubertaire sont en règle générale plus élevées que celles données par certains auteurs (6,8) mais s'approchent de celles de Saez et collaborateurs (2). Durant toute cette période, les valeurs d'oestrone sont plus élevées que celles d'oestradiol (voir plus bas). Il y a une augmentation significative des valeurs plasmatiques d'oestrone entre 7 ans d'âge osseux et 11 ans d'âge osseux ($0,025 < p < 0,05$) et l'augmentation est aussi très nettement significative ($p < 0,005$) entre 10 ans d'âge osseux et 11 ans d'âge osseux.

Pour l'oestradiol, il n'y a pas d'augmentation significative entre 7 et 10 ans d'âge osseux. Comme nous l'avons déjà souligné, les valeurs plasmatiques sont plus basses que celles de l'oestrone (moyenne 10 et 15 pg/ml). Il y a aussi une augmentation significative des valeurs plasmatiques d'oestradiol entre 7 et 11 ans d'âge osseux ($p < 0,005$) avec, bien entendu, une différence significative entre les valeurs de 10 et 11 ans d'âge osseux ($0,02 < p < 0,05$).

Le sulfate de déhydroépiandrostérone, lui, a des valeurs plasmatiques qui s'élèvent plus régulièrement, comme cela est bien visible graphiquement, mais il n'y a une augmentation significative qu'entre 7 et 10,5 ans d'âge osseux ($0,025 < p < 0,05$).

Si l'on compare ces moyennes de valeurs plasmatiques par rapport à l'âge chronologique, nous retrouvons les mêmes constatations, à savoir des valeurs plus élevées pour l'oestrone que pour l'oestradiol durant la période prépubertaire, des valeurs presque semblables entre 10,5 ans et 12,5 ans puis des valeurs plus élevées pour l'oestradiol (avec les variations en rapport avec le moment du cycle où le dosage a été fait). Par rapport à l'âge chronologique, il y a une augmentation significative entre 7,5 et 11 ans pour l'oestrone ($0,005 < p < 0,01$), entre 7,5 et 10,5 ans pour l'oestradiol ($0,025 < p < 0,05$) et entre 7 et 10,5 ans pour le sulfate de déhydroépiandrostérone ($p < 0,05$).

- 2) Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestrone (pg/ml), de l'oestradiol (pg/ml) et du sulfate de déhydroépiandrostérone (ng/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1961 (tableaux 4,5 et 6 et figure 2).

Les valeurs plasmatiques d'oestrone, d'oestradiol et de sulfate de déhydroépiandrostérone continuent à augmenter mais ce qu'il y a surtout à remarquer est l'augmentation beaucoup plus franche de l'oestradiol durant cette période pubertaire correspondant à la sécrétion ovarienne de plus en plus importante de cette hormone. En effet, alors que l'augmentation des valeurs d'oestrone n'est significative qu'entre 11 et 16 ans d'âge osseux ($p < 0,025$), celle concernant l'oestradiol est déjà

significative entre 11 et 13 ans d'âge osseux ($0,005 < p < 0,01$). Pour l'oestradiol d'ailleurs, les valeurs que l'on retrouve à l'âge adulte sont atteintes à 13 ans d'âge osseux et elles ne changeront plus beaucoup, compte tenu toujours des variations qui doivent être attribuées à la période du cycle où les dosages ont lieu.

Comme cela est très nettement visible graphiquement, le sulfate de déhydroépiandrostérone augmente toujours régulièrement et les valeurs plasmatiques ont une élévation significative entre 11 et 13,5 ans d'âge osseux ($0,025 < p < 0,05$).

Par rapport à l'âge chronologique, il n'y a pas beaucoup de différence et nous constatons une augmentation significative des valeurs d'oestrone entre 11 et 16 ans ($p < 0,001$), des valeurs d'oestradiol entre 11 et 13,5 ans ($0,001 < p < 0,005$) et des valeurs de sulfate de déhydroépiandrostérone entre 11 et 13,5 ans également ($p < 0,001$).

- *3) Valeurs plasmatiques moyennes de la progestérone (pg/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1964 et de 15 jeunes filles nées en 1961 (tableaux 7 et 8, figures 3 et 4) :

Nous constatons que les valeurs plasmatiques de progestérone ne s'élèvent pas d'une manière significative tout au long de la période prépubertaire puis du début de la période pubertaire. Après la ménarche, comme cela est bien visible graphiquement sur la figure concernant l'âge osseux comme sur celle concernant l'âge chronologique, il y a une augmentation très nette de la valeur plasmatique moyenne de progestérone. Si les deux courbes ne sont pas tout à fait superposables entre 12,5 et 14 ans d'âge osseux sur la figure 3, cela est certainement dû à notre collectif trop petit ($n = 4$, par exemple, pour l'âge osseux de 14 ans des jeunes filles nées en 1964 ; ces quatre jeunes filles se trouvaient en phase folliculaire lors de la prise de sang !).

- 4) Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestrone (pg/ml), de l'oestradiol (pg/ml), du sulfate de déhydroépiandrostérone (ng/ml) et de la progestérone (pg/ml) par rapport aux stades pubertaires P₁-P₄ (15 jeunes filles nées en 1964 et 15 jeunes filles nées en 1961) (figures 5 et 6) :

Pour l'oestrone ($\pm$ ESM), la moyenne des valeurs plasmatiques au stade pubertaire P₁ est 28 ($\pm 1,5$). Cette valeur est significativement différente ($p < 0,001$) de la moyenne au stade P₂ qui est 38 (± 2). Entre P₂ et P₃ il y a à nouveau une augmentation significative ($p < 0,001$) avec une valeur moyenne pour P₃ de 62 (± 4). Entre P₃ et P₄, il n'y a pour ainsi dire aucun changement : valeur moyenne pour P₄ 62,5 (± 3).

Pour l'oestradiol, la valeur moyenne au stade P₁ est 12,5 ($\pm 1,5$), soit nettement inférieure à la valeur moyenne de l'oestrone au même stade (selon l'âge osseux et l'âge chronologique, cela est aussi le cas dans la période prépubertaire). Il y a une augmentation significative ($p < 0,001$) au stade P₂ par rapport au stade P₁ et la valeur moyenne de ce stade est 28,5 ($\pm 3,5$). Différence significative aussi ($p < 0,001$) entre P₂ et

P₃ où la valeur moyenne est 58 ($\pm$ 5). Entre P₃ et P₄, il n'y a pas d'augmentation significative mais la valeur moyenne atteint 63,5 ($\pm$ 5,5). Cette valeur d'oestradiol au stade P₄ est à peu près identique à celle de l'oestrone au même stade.

Pour le sulfate de déhydroépiandrostérone, on constate une augmentation régulière d'un stade à l'autre passant de 175 ($\pm$ 15) au stade P₁ à 540 ($\pm$ 65) au stade P₄. Cependant, alors que l'augmentation du stade P₁ au stade P₂ est significative ($p < 0,001$) de même que celle du stade P₂ au stade P₃ ($0,025 < p < 0,05$) celle du stade P₃ au stade P₄ ne l'est pas.

Pour la progestérone, comme cela est très net graphiquement, il n'y a pas d'augmentation des valeurs plasmatiques moyennes entre P₁ et P₄.

- 5) Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestrone (pg/ml) et de l'oestradiol (pg/ml) au cours du cycle menstruel chez 15 jeunes filles nées en 1961 et ayant toutes atteint le stade P₅ au cours de l'étude (figures 7 et 8): Une remarque s'impose tout de suite : contrairement à l'analyse en fonction des stades P₁ à P₄ qui groupait un grand nombre de valeurs plasmatiques, celle que nous commentons maintenant, du fait même du collectif choisi, n'est basée que sur un nombre réduit de valeurs plasmatiques, ce qui enlève un peu de sa signification. Cependant, dans les grandes lignes, elle confirme les données d'autres études (9, 10).

Nous avons donc, comme nous l'avons déjà expliqué, divisé les valeurs trouvées en deux groupes pour chacun des oestrogènes : un groupe rassemble les données concernant des jeunes filles ayant eu leur ménarche moins de deux ans auparavant, l'autre celles des jeunes filles ayant eu leur ménarche plus de deux ans auparavant. Nous voulions ainsi confirmer l'hypothèse bien connue que, durant les premières années après la ménarche, les cycles menstruels sont anovulatoires (7, 10, 23, 24).

Etude des deux premières années après la ménarche :

Pour l'oestradiol, la valeur moyenne pendant la première phase (du cinquième au douzième jour du cycle), phase qui correspond à la phase folliculaire précoce, est 69 ($\pm$ 15). Du treizième au dix-septième jour (phase "péri-ovulatoire"), la valeur moyenne atteint 109 ($\pm$ 20) mais l'augmentation entre ces deux phases n'est pas significative ($0,1 < p < 0,2$). Du dix-huitième au vingt-huitième jour, la moyenne atteint 116 ($\pm$ 20), toutes les valeurs correspondant à un cycle anovulatoire (la progestérone plasmatique correspondant à chaque mesure d'oestradiol se trouvant toujours au-dessous de 4000 pg/ml).

Pour l'oestrone, la valeur moyenne pendant la phase folliculaire précoce (voir définitions ci-dessus) est 64 ($\pm$ 4). Augmentation significative entre cette phase et la phase "péri-ovulatoire" ($p < 0,01$) où la valeur moyenne atteint 102,5 ($\pm$ 15). Puis, entre le dix-huitième et le vingt-huitième jour, la valeur est 96 ($\pm$ 16).

Etude des années postérieures aux deux années post-ménarchéales :

Pour l'oestradiol, la valeur moyenne de la phase folliculaire précoce est 61,5 ($\pm$ 12). Elle ne s'élève qu'à 77 ($\pm$ 6) durant la phase "péri-ovulatoire" (mais nous n'avons que cinq dosages pour cette période). Puis, certaines jeunes filles ayant un cycle ovulatoire, les valeurs sont divisées en deux groupes pendant la phase "lutéale" (du dix-huitième au vingt-huitième jour) : les unes correspondent à des valeurs de progestérone inférieures à 4000 pg/ml et ont une moyenne de 69 ($\pm$ 20), les autres correspondent à des valeurs de progestérone supérieures à 6000 pg/ml (donc à la présence d'un corps jaune) et atteignent une moyenne de 137 ($\pm$ 20). Entre les unes et les autres, la différence est significative ($p < 0,05$).

Pour l'oestrone, la valeur moyenne de la phase folliculaire précoce est 80,5 ($\pm$ 11,5). Elle atteint 131 ($\pm$ 38,5) entre le treizième et le dix-septième jour mais l'augmentation n'est pas significative. Comme pour l'oestradiol, la moyenne d'oestrone dont les valeurs correspondent à un taux sérique de progestérone inférieur à 4000 pg/ml est plus basse (86,5 $\pm$ 10) que celle correspondant à un taux sérique de progestérone supérieur à 6000 pg/ml (104 $\pm$ 9) mais il n'y a pas de différence significative.

DISCUSSION

Comme nous l'avons annoncé dans notre introduction, nous nous sommes surtout intéressés à la production d'oestrone durant la période pré-pubertaire et durant la puberté. C'est donc surtout de cet oestrogène que nous allons parler maintenant mais nous analyserons aussi nos résultats en ce qui concerne l'oestradiol, le sulfate de déhydroépiandrostérone et la progestérone.

Il est important de remarquer que, dans la période prépubertaire, les taux sériques d'oestrone sont plus élevés que ceux d'oestradiol. Nos résultats sont, dans ce sens, les mêmes que ceux d'autres études (2,6,8). Puis, à mesure que les changements dûs à la puberté progressent, les valeurs plasmatiques de ces deux oestrogènes se rejoignent et, dans la deuxième moitié de la puberté, les valeurs plasmatiques d'oestradiol sont en général plus élevées. Pour essayer de comprendre ces variations, il faut tout d'abord savoir quelles sont les sources d'oestrone. Est-ce un oestrogène sécrété par l'ovaire uniquement ? par la cortico-surrénale ? Y a-t-il une autre source d'oestrone ?

Il y a longtemps déjà, on pensait que les oestrogènes avaient également une origine extra-gonadique, ce qui était suggéré par la persistance de l'excrétion urinaire des métabolites de ces stéroïdes chez la femme après la ménopause et chez l'homme et la femme ayant subi une gonadectomie. Engel, en 1962 (25), pense que les cortico-surrénales sont la principale

source extra-gonadique d'oestrogènes. Par la suite, plusieurs études sont faites à ce sujet (26,27,28,29,30) : en 1964, Barlow (26), dans une étude mesurant l'excrétion urinaire par vingt-quatre heures des métabolites de diverses hormones stéroïdes chez des patientes adultes en bonne santé, surrénalectomisées ou ovariectomisées, pense que la déhydroépiandrostérone est un précurseur possible des oestrogènes mais il imagine que c'est au niveau de l'ovaire que la déhydroépiandrostérone exercerait son effet "stimulant". En 1967, MacDonald et collaborateurs (27) publient un important travail qui, en étudiant des hommes adultes normaux, des femmes adultes non-enceintes, castrées ou surrénalectomisées, apporte la preuve de la conversion de la $\Delta 4$ -androstènedione en oestrone. Auparavant, dans des études préliminaires non publiées, MacDonald avait déterminé que des quatre précurseurs endogènes possibles des oestrogènes (testostérone, $\Delta 4$ -androstènedione, déhydroépiandrostérone et sulfate de déhydroépiandrostérone), la $\Delta 4$ -androstènedione était de loin le plus important quantitativement. En 1968, Longcope et collaborateurs (28) étudient aussi des adultes en bonne santé, hommes et femmes, et ils démontrent que 35% du métabolisme de l'oestrone sont extra-surrénaux et extra-gonadiques. C'est aussi ce travail qui confirme qu'il y a interconversion périphérique d'oestradiol en oestrone et vice-versa ; le taux de conversion d'oestradiol en oestrone est de 15% alors que celui d'oestrone en oestradiol n'est que de 5%. Une année plus tard, Baird et collaborateurs (29) apportent, eux, la preuve qu'il y a une sécrétion directe d'oestrone par la corticosurrénale : en effet, des prélèvements ont pu être faits dans les veines surrénales après injection d'ACTH, ce qui a provoqué une augmentation de la production de testostérone, d'androstènedione et d'oestrone. Longcope et collaborateurs, dans une nouvelle étude (30), ont utilisé la technique de perfusion continue de $\Delta 4$ -androstènedione et de testostérone marquées pour prouver que ces androgènes contribuent au taux circulant des oestrogènes en se convertissant par aromatisation à la périphérie en oestrone et en 17-bêta-oestradiol respectivement. Ils confirment les résultats de leur étude précédente en montrant que 20 à 30% de l'oestrone formée chaque jour proviennent de l'aromatisation périphérique de $\Delta 4$ -androstènedione. Saez et collaborateurs (31), Hemwell et collaborateurs (32) et MacDonald et collaborateurs (33) entre autres ont aussi apporté, mais plus récemment, leur contribution à l'étude des différentes sources d'oestrogènes. Tous permettent de répondre à la question que nous nous posons : quelles sont les sources d'oestrone ? Alors que pour l'oestradiol, l'ovaire est de loin la source la plus importante (il faut cependant tenir compte d'une petite conversion périphérique d'oestrone en oestradiol, de testostérone en oestradiol et peut-être de déhydroépiandrostérone en oestradiol (27)), pour l'oestrone il y a trois lieux de production d'une réelle importance : l'ovaire, naturellement, où l'oestrone est sécrétée dans le follicule et dans le corps jaune, la surrénale qui produit directement cet oestrogène et le métabolisme périphérique avec, comme précurseurs, la $\Delta 4$ -androstènedione d'origine surrénale et l'oestradiol (23).

Ces différentes sources expliquent bien la persistance de l'oestrone

après l'arrêt de la sécrétion gonadique, chez la femme ménopausée. Mais c'est certainement aussi l'explication que nous pouvons donner au fait. qu'avant la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, le taux plasmatique de l'oestrone soit plus important quantitativement que celui de l'oestradiol. Il a bien été établi que l'adrénarche, cette "puberté surrénale" (34) survient quelque deux ans environ avant le début de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (13,14,16). Etant donné que la Δ^4 -androstènedione (un des précurseurs de l'oestrone) et l'oestrone elle-même ont une sécrétion surrénale, on pourrait s'attendre à voir une augmentation des taux sériques de l'oestrone avant ceux de l'oestradiol, en parallèle en quelque sorte avec l'augmentation de la sécrétion du sulfate de déhydroépi-androstérone qui, dans notre étude comme dans d'autres, commence vers l'âge osseux de 8 ans. Ce décalage entre le début de l'augmentation de l'oestrone et celui de l'oestradiol n'a pas été constaté dans cette étude. Malgré le petit nombre de filles étudiées, il est vraisemblable qu'il n'existe pas de décalage entre oestrone et oestradiol. Les systèmes enzymatiques d'aromatisation ne subissent probablement pas la même évolution au cours de la période prépubertaire que les enzymes responsables de la sécrétion des stéroïdes de la zone androgénique de la corticosurrénale. Ceci est en opposition avec les résultats de Saez et collaborateurs (2) qui ont montré que les valeurs plasmatiques d'oestrone, chez des enfants, garçons et filles, présentaient une augmentation significative si l'on compare le groupe d'âge 1-6 ans au groupe d'âge 7-10 ans ; l'oestradiol montre une augmentation faible et absolument non significative entre les deux groupes d'âge. La différence entre les résultats de notre étude et ceux de Saez et collaborateurs peut certainement s'expliquer par un groupage tout à fait différent des sujets.

Nous avons relevé une augmentation significative des valeurs plasmatiques de l'oestrone et de l'oestradiol entre 7 ans et 11 ans d'âge osseux mais l'augmentation des taux sériques des deux hormones survient significativement surtout entre 10 et 11 ans d'âge osseux. Par rapport à l'âge chronologique, il y a une élévation significative des taux sériques entre 7, 5 et 11 ans pour l'oestrone et entre 7,5 et 10,5 ans pour l'oestradiol. Ces données correspondent bien avec l'âge moyen de survenue du stade pubertaire P_2 qui est de 10,4 ans ($\pm 0,2$ ESM) dans notre étude. Cet âge est comparable à celui donné par d'autres auteurs, 10,5 ans pour Jenner et collaborateurs (1) et pour Bidlingmaier et collaborateurs (6), 10,7 ans pour Winter et Faiman (7) et 10,8 ans pour Toublanc et collaborateurs (8).

Puis il est intéressant de constater l'augmentation beaucoup plus rapide de l'oestradiol (augmentation significative entre 11 et 13 ans d'âge osseux) correspondent à la sécrétion ovarienne de plus en plus importante durant cette période de la puberté. A ce propos, il convient de signaler que la survenue des premières règles a lieu à 13 ans ($\pm 0,2$ ESM) d'âge osseux. Par rapport à l'âge chronologique, la ménarche a lieu dans notre étude à 12,1 ans ($\pm 0,2$ ESM) et l'augmentation des valeurs plasmatiques d'oestradiol est significative entre 11 et 13,5 ans. L'âge moyen de la

ménarche que nous avons trouvé est nettement plus avancé que celui rapporté par Marshall et Tanner (18), à savoir 13,47 ans, mais s'approche des valeurs citées par Sizonenko (14), entre 12 ans 6 mois et 12 ans 9 mois. Par rapport à l'âge osseux comme par rapport à l'âge chronologique nous observons aussi une élévation des valeurs plasmatiques d'oestrone durant la puberté mais l'augmentation significative n'a lieu qu'entre 11 et 16 ans d'âge osseux et qu'entre 11 et 16 ans également d'âge chronologique, variations beaucoup moins brutales que pour l'oestradiol, la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique n'intervenant probablement que pour une partie seulement dans la sécrétion d'oestrone.

L'étude de nos données par rapport aux stades pubertaires $P_1 - P_4$ permet de confirmer les résultats que nous avons obtenus en comparant les valeurs plasmatiques de ces différentes hormones à l'âge osseux ou à l'âge chronologique. Pour les deux oestrogènes comme pour le sulfate de déhydro-épiandrostérone, il y a une augmentation significative entre les stades $P_1 - P_2$ et $P_2 - P_3$ alors que l'augmentation $P_3 - P_4$ n'est pas significative. En ce qui concerne l'oestradiol qui a été étudiée de la même façon par Jenner et collaborateurs (1), nos résultats sont superposables.

Il est beaucoup plus difficile d'interpréter nos résultats au cours du cycle menstruel car, comme nous l'avons déjà dit, nos données ne sont certainement pas assez nombreuses. Cependant cette étude permet de confirmer les données trouvées dans la littérature. En ce qui concerne l'oestradiol, nous remarquons, bien que cela ne soit pas significatif, qu'il y a une élévation des valeurs moyennes entre la phase folliculaire précoce du cycle et la phase que nous appellerons "péri-ovulatoire" (bien que certains cycles soient certainement anovulatoires !). Puis les valeurs restent élevées durant la phase lutéale, que les jeunes filles aient eu leur ménarche moins ou plus de deux ans auparavant. Naturellement, les valeurs plasmatiques d'oestradiol correspondant probablement à la présence d'un corps jaune suivant un follicule bien développé (valeurs très hautes uniquement chez les jeunes filles ayant eu leur ménarche il y a plus de deux ans), sont significativement plus élevées que celles correspondant à un cycle anovulatoire. Ces résultats sont à comparer à ceux donnés dans un travail récent de Dan Apter et collaborateurs (10), paru en 1978 : ils ont étudié les cycles menstruels de vingt adolescentes ayant eu leur ménarche 0,2 à 4,5 ans auparavant. Pour l'oestradiol, les valeurs trouvées correspondent aux valeurs adultes chez les jeunes filles ayant eu leurs premières règles il y a plus de 2,9 ans en moyenne. Pour les jeunes filles ayant eu leur ménarche 1,5 ans en moyenne avant l'étude, les valeurs d'oestradiol ne sont pas très différentes des valeurs adultes alors que celles qui ont eu leur ménarche seulement 1,1 an en moyenne auparavant, les valeurs sont très hétérogènes. Toutes ces variations correspondent certainement à une "maturation" du cycle menstruel pour aboutir au cycle adulte beaucoup mieux connu tel qu'il est décrit par exemple par Baird et Fraser (9).

En ce qui concerne l'oestrone, nous notons aussi une augmentation

(non significative) entre la phase folliculaire précoce et la phase "péri-ovulatoire". Les valeurs plasmatiques restent aussi un peu plus élevées durant la phase lutéale que durant la phase folliculaire précoce. Lorsqu'il y a présence de corps jaune, les taux sériques d'oestrone sont aussi plus élevés que lors de cycles anovulatoires, durant la phase lutéale. Nous avons donc trouvé un parallélisme entre les valeurs d'oestrone et les valeurs d'oestradiol au cours du cycle comme cela a déjà bien été démontré pendant des cycles "adultes" normaux (23).

Nous ne reviendrons que brièvement sur la progression du sulfate de déhydroépiandrostérone dont l'augmentation significative entre 7 et 10,5 ans d'âge osseux et celle entre 11 et 13,5 ans d'âge osseux montrent une élévation régulière des taux plasmatiques de cette hormone. Bien que la différence ne soit pas significative, nous passons d'une valeur moyenne de 155 ng/ml (+ 64 ESM) à l'âge osseux de 7 ans à une valeur moyenne de 243 ng/ml (+ 80,6 ESM) à l'âge osseux de 9,5 ans. Cette augmentation survient donc avant le début de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et correspond à l'adénarche.

Enfin, il nous reste à discuter nos données concernant la progestérone. Durant toute la première partie de la puberté, il n'y a pour ainsi dire aucune augmentation des taux sériques de progestérone, de P₁ à P₄. Puis, brusquement, correspondant à un âge osseux de 13,5 ans (voir figure 3) ou à un âge chronologique de 12,5 ans (voir figure 4) il y a une nette augmentation de la moyenne des valeurs plasmatiques. Cette élévation est un peu trop précoce si l'on tient compte que la plupart des auteurs estiment que durant deux ans, les cycles sont anovulatoires (10,23,35), et que la ménarche se situe à 13 ans d'âge osseux et à 12,1 ans d'âge chronologique dans notre étude. Mais, si nous examinons nos résultats d'un peu plus près, nous constatons que 14/15 jeunes filles nées en 1961 ont des taux sériques très bas alors qu'une seule d'entre elles seulement a un cycle ovulatoire (progestérone = 10385 pg/ml), ce qui suffit à élever très nettement la moyenne ! Ce cas pourrait confirmer les données de Winter et Faiman (7) qui ont, dans leur série, 9 cycles ovulatoires sur 30 jeunes filles examinées dans les trois premières années après leur ménarche. Ce seul cas n'apparaît pas dans notre représentation graphique des valeurs d'oestrone et d'oestradiol au stade pubertaire P₅ parce que cette valeur élevée de progestérone se situait après le vingt-huitième jour du cycle (voir figures 7 et 8). En définitive, nous pensons qu'il est juste de dire avec Dan Aptér et collaborateurs (10) que la grande majorité des cycles (mais pas tous !) sont anovulatoires durant les deux premières années après la ménarche et que la fréquence des cycles progressivement augmente pour atteindre 80% cinq ans après la ménarche.

RESUME

Cette étude longitudinale nous a permis de suivre durant plus de 6 ans, à intervalle régulier, 30 jeunes filles réparties en deux groupes d'âge, chez lesquelles nous avons pu faire à chaque fois un examen clinique nous permettant de les classer selon leur stade pubertaire, un prélèvement sanguin pour des dosages hormonaux et une radiographie de la main et du poignet gauches pour la détermination de l'âge osseux.

Ensuite, nous nous sommes surtout intéressés à l'évolution de l'oestrone plasmatique au cours de la période prépubertaire puis durant la puberté. Nous avons parallèlement pris en considération les valeurs plasmatiques de l'oestradiol, du sulfate de déhydroépiandrostérone et de la progestérone.

L'oestrone, dont l'origine est à la fois ovarienne, surrénale et périphérique par conversion de l'oestradiol et de la Δ^4 -androstènedione, a un taux sérique moyen plus élevé que celui de l'oestradiol durant toute la période prépubertaire. Au début de la puberté, les valeurs plasmatiques d'oestrone et d'oestradiol deviennent quasiment identiques puis l'oestradiol plasmatique est un peu plus important quantitativement que l'oestrone.

Cette triple origine de l'oestrone est certainement l'explication que l'on peut donner à la prédominance de cet oestrogène avant le début de la puberté ; puis, la sécrétion ovarienne se développant, l'oestradiol est alors sécrété en plus grande quantité.

Au cours du cycle menstruel, nous avons noté une augmentation des valeurs plasmatiques d'oestrone et d'oestradiol pendant la phase "péri-ovulatoire" et pendant la phase "lutéale", par rapport à la phase folliculaire précoce. Il faut remarquer que ces élévations des taux sériques moyens n'étaient cependant pas significatives.

Le sulfate de déhydroépiandrostérone montre une augmentation régulière au cours de la période prépubertaire déjà, avant la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, puis durant la puberté.

La progestérone enfin ne montre aucune élévation durant la phase prépubertaire et durant la première partie de la puberté. Puis, lorsque les cycles deviennent ovulatoires, les taux sériques de progestérone s'élèvent brusquement. Nous avons confirmé l'hypothèse qu'il n'y a pour ainsi dire jamais de cycle ovulatoire durant les deux premières années après la ménarche.

REFERENCES

1. Jenner, M.R., Kelch, R.P., Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M.: Hormonal changes in puberty : IV. Plasma estradiol, LH and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. *J. Clin. Endocr.* 34 : 521, 1972.
2. Saez, J.M., Morera, A.M. : Plasma estrogens before puberty in human. ESPE, 11th Annual Meeting, Louvain. *Acta Pediat. Scand.* 62 : 84, 1973.
3. Nathanson, I.T., Towne, L.E., Aub, J.C. : Normal excretion of sex hormones in childhood. *Endocrinology* 28 : 851, 1941.
4. Brown, J.B. : A chemical measurement for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine. *Biochem. J.* 60 : 185, 1955.
5. Pennington, G.W., Dewhurst, C.J. : Hormone excretion in premenarcheal girls. *Arch. Dis. Child.* 44 : 629, 1969.
6. Bidlingmaier, F., Wagner-Barnack, M., Butenandt, D., and Knorr, D. : Plasma estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions. *Pediat. Res.* 7 : 901, 1973.
7. Winter, J.S.D., and Faiman, C. : Pituitary-gonadal relations in female children and adolescents. *Pediat. Res.* 7 : 948, 1973.
8. Toublanc, J.E., Grenier, J., Nahoul, K., Scholler, R., Canlorbe, P. : Estrogènes et testostérone plasmatiques chez la fille normale et au cours de la puberté. *Arch. Franç. Péd.* 32 : 941, 1975.
9. Baird, D.T., and Fraser, I.S. : Blood production and ovarian secretion rates of estradiol-17 bêta and estrone in women throughout the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 1009, 1974.
10. Apter, D., Viinikka, L. and Vihko, R. : Hormonal pattern of adolescent menstrual cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 : 944, 1978.
11. Hopper, B.R., and Yen, S.S.C. : Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate during puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40 : 458, 1975.
12. Korth-Schutz, S., Levin, L.S., and New, M.I. : Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 : 117, 1976.
13. Sizonenko, P.C., Paunier, L. and Carmignac, D. : Hormonal changes during puberty : IV. Longitudinal study of adrenal androgen secretions. *Hormone Res.* 7 : 288, 1976.

14. Sizonenko, P.C. : Endocrinology in preadolescents and adolescents : 1. Hormonal changes during normal puberty. *Am. J. Dis. Child.* 132 : 704, 1978.
15. Sizonenko, P.C. : Preadolescent and adolescent endocrinology : Physiology and physiopathology. II. Hormonal changes during abnormal pubertal development. *Am. J. Dis. Child.* 132 : 797, 1978.
16. Reiter, E.D., Fuldauer, V.G., and Root, A.W. : Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. *J. Pediatr.* 90 : 766, 1977.
17. Tanner, J.M. : Growth at adolescence; 2nd ed. (Blackwell, Oxford, 1962).
18. Marshall, W.A., and Tanner, J.M. : Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.* 44 : 291, 1969.
19. Sizonenko, P.C., Burr, I.M., Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M. : Hormonal changes in puberty : II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls. *Pediat. Res.* 4 : 36, 1970.
20. Greulich, W.W., and Pyle, S.I. : Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist ; 2nd ed. (Stanford Press, Stanford, 1959).
21. Abraham, G.E., Manlimos, F.S., and Garza, R. : Radioimmunoassay of steroids, in "Handbook of Radioimmunoassay" (Marcel Dekker, Inc. New York, 1977).
22. Snedecor, G.W., and Cochran, W.G. : Statistical methode ; 6th ed. (Iowa State University Press, Iowa, 1967).
23. Yen, S.C., and Jaffe, R.B. : Reproductive endocrinology (W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1978).
24. Fraser, I.S., Michie, E.A., Wide, L., and Baird, D.T. : Pituitary gonadotropins and ovarian function in adolescent dysfunctional uterine bleeding. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37 : 407, 1973.
25. Engel, L.L. (1962). In "The human adrenal cortex", pp. 98-106, Eds. A.R. Currie, T. Symington and J.K. Grant. Edinburgh and London : E. and S. Livingstone Ltd.
26. Barlow, J.J. : Adrenocortical influences on estrogen metabolism in normal females. *J. Clin. Endocr.* 24 : 856, 1964.
27. MacDonald, P.C., Rombaut, R.P., and Siiteri, P.K. : Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma Δ^4 -androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *J. Clin. Endocr.* 27 : 1103, 1967.

28. Longcope, C., Layne, D.S., and Tait, J.F. : Metabolic clearance rates and interconversions of estrone and 17 bêta-estradiol in normal males and females. *J. Clin. Invest.* 47 : 93, 1968.
29. Baird, D.T., Uno, A., and Melby, J.C. : Adrenal secretion of androgens and oestrogens. *J. Endocr.* 45 : 135, 1969.
30. Longcope, C., Kato, T., and Horton, R. : Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J. Clin. Invest.* 48 : 2191, 1969.
31. Saez, J.M., Morera, A.M., Dazord, A., and Bertrand, J. : Adrenal and testicular contribution to plasma oestrogens. *J. Endocr.* 55 : 41, 1972.
32. Hemsell, D.L., Grodin, J.M., Brenner, P.F., Siiteri, P.K., and MacDonald, P.C. : Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 476, 1974.
33. MacDonald, P.C., Edman, C.D., Kerber, I.J., and Siiteri, P.K. : Plasma precursors of estrogen. III. Conversion of plasma dehydroisoandrosterone to estrogen in young nonpregnant women. *Gyneco. Invest.* 7 : 165, 1976.
34. Wilkins, L. : The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 3rd Ed., CC. Thomas, Springfield, III, 1965.
35. Sizonenko, P.C., Burr, I.M. : Problèmes physiologiques de la puberté. III. Les fonctions hypophysaires. *Arch. Franç. Péd.* 29 : 203, 1972.

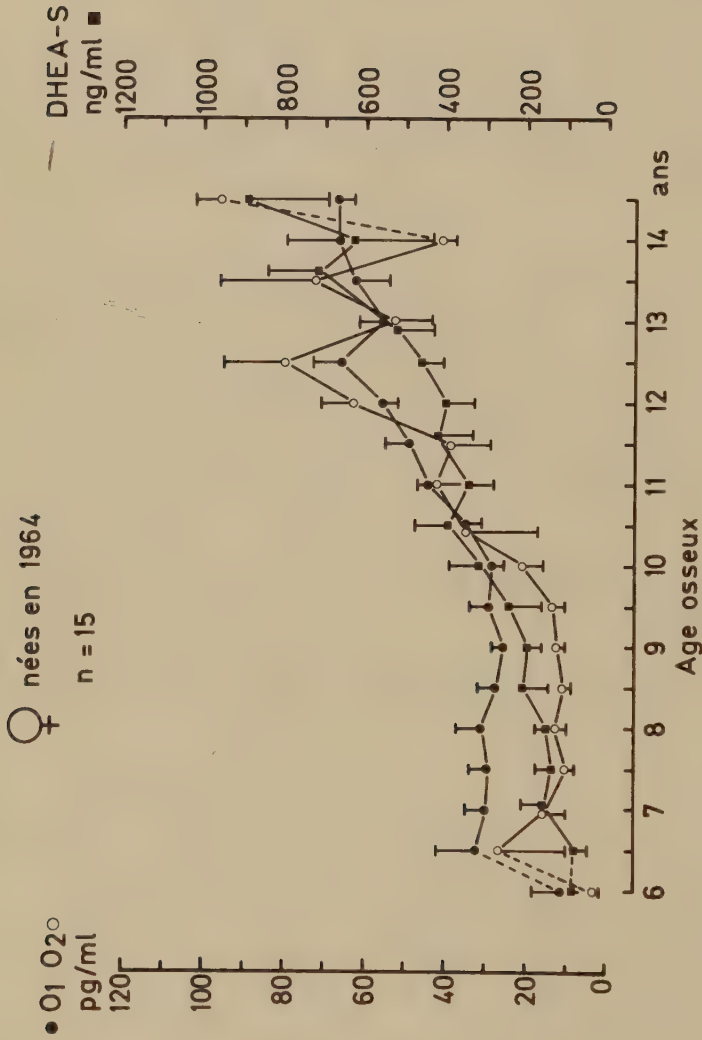


Figure 1. : Valeurs plasmatiques moyennes ($\pm$ E.S.M.) de l'oestrone (O₁, pg/ml), de l'oestradiol (O₂, pg/ml) et du sulfate de d hydro piandrosterone (DHEA-S, ng/ml) par rapport   l'âge osseux de 15 jeunes filles nées en 1964.

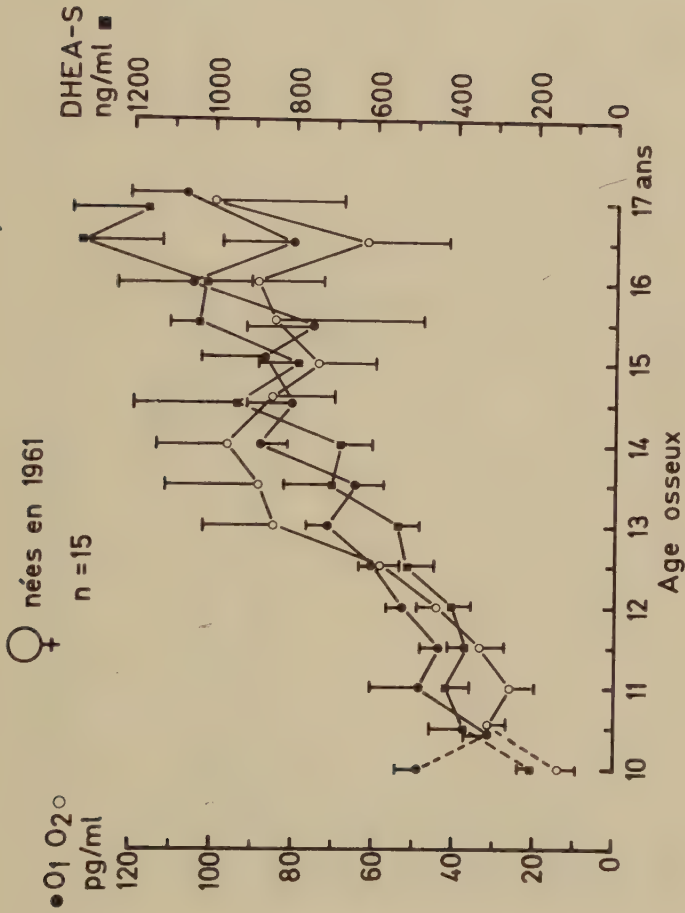


Figure 2 : Valeurs plasmatiques moyennes ($\pm$ E.S.M.) de l'oestrone (O1, pg/ml), de l'oestradiol (O2, pg/ml) et du sulfate de d hydro  piandrost rone (DHEA-S, ng/ml) par rapport   l'âge osseux de 15 jeunes filles nées en 1961.

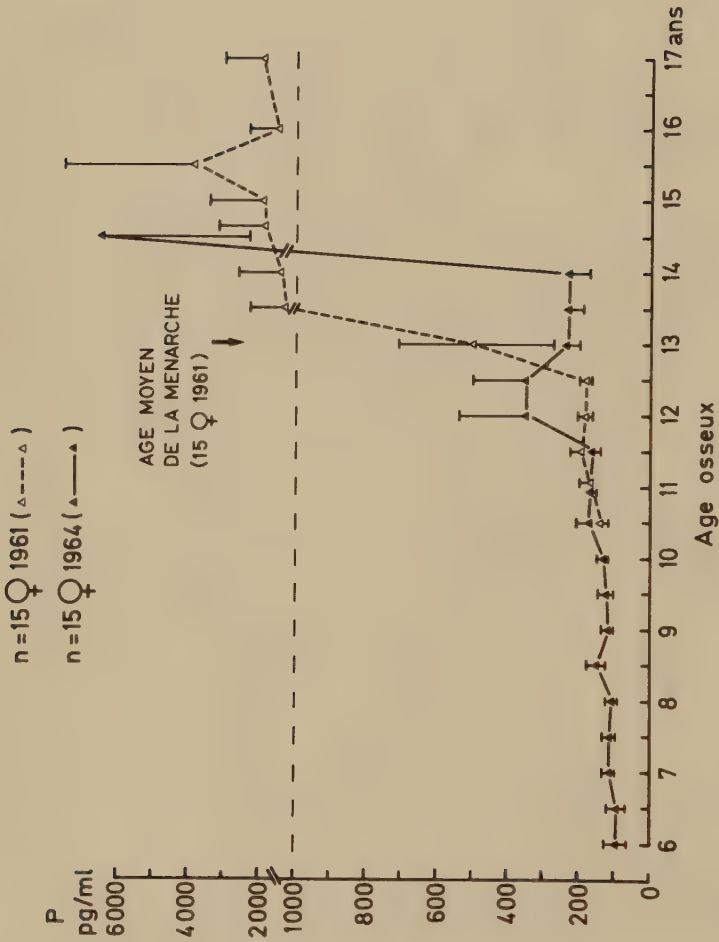


Figure 3 : Valeurs plasmatiques moyennes ($\pm$ E.S.M.) de la progestérone (P, pg/ml) par rapport à l'âge osseux de 15 jeunes filles nées en 1964 et de 15 jeunes filles nées en 1961.

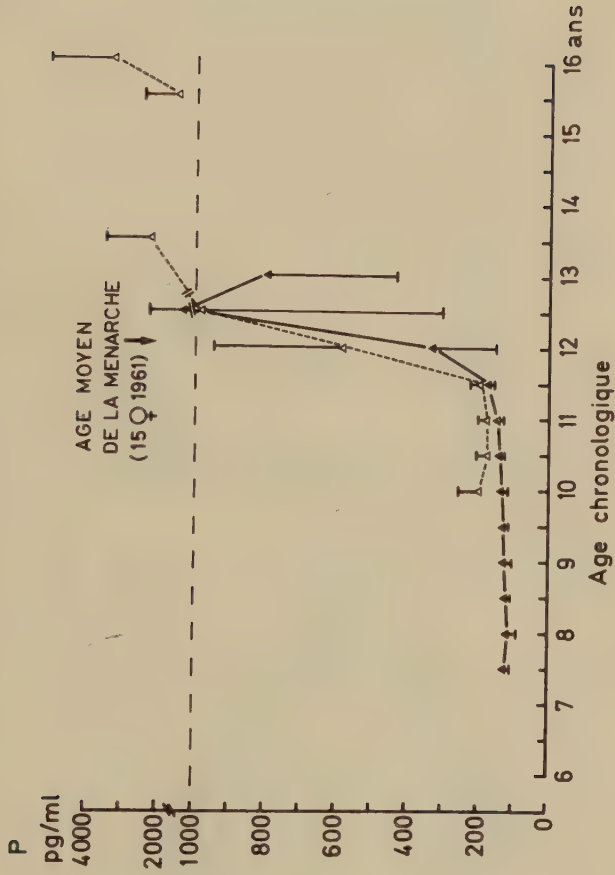


Figure 4 : Valeurs plasmatiques moyennes ($\pm$ E.S.M.) de la progestérone (P, pg/ml) par rapport à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1964 et de 15 jeunes filles nées en 1961.

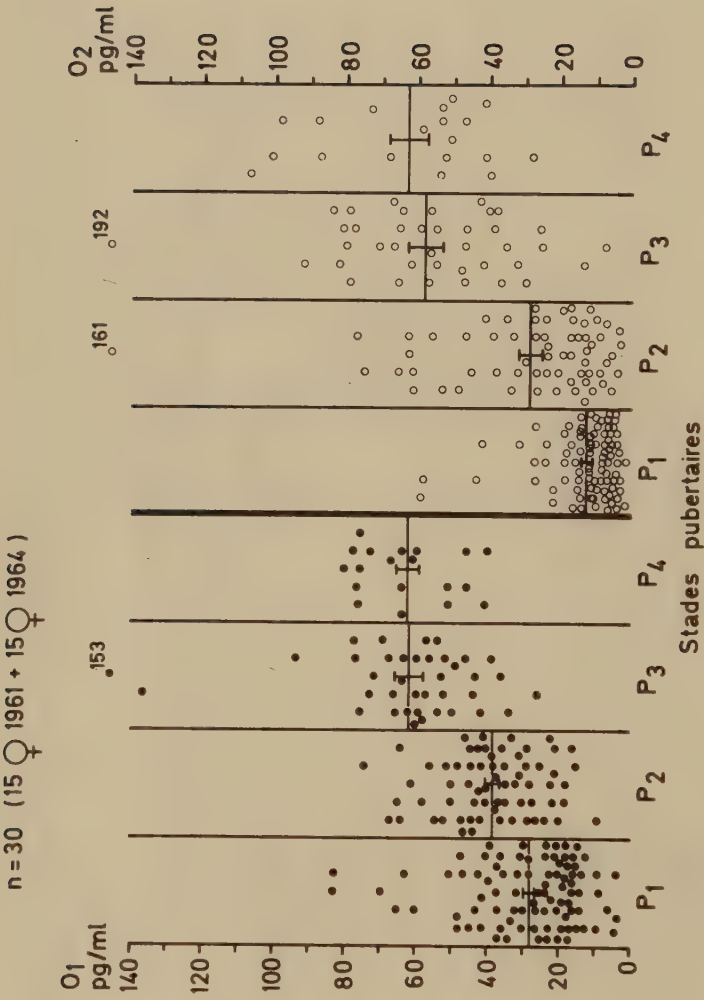


Figure 5 : Valeurs plasmatiques (avec moyenne $\pm$ E.S.M.) de l'oestrone (O₁, pg/ml) et de l'oestradiol (O₂, pg/ml) par rapport aux stades pubertaires P₁ à P₄ de 15 jeunes filles nées en 1964 et de 15 jeunes filles nées en 1961.

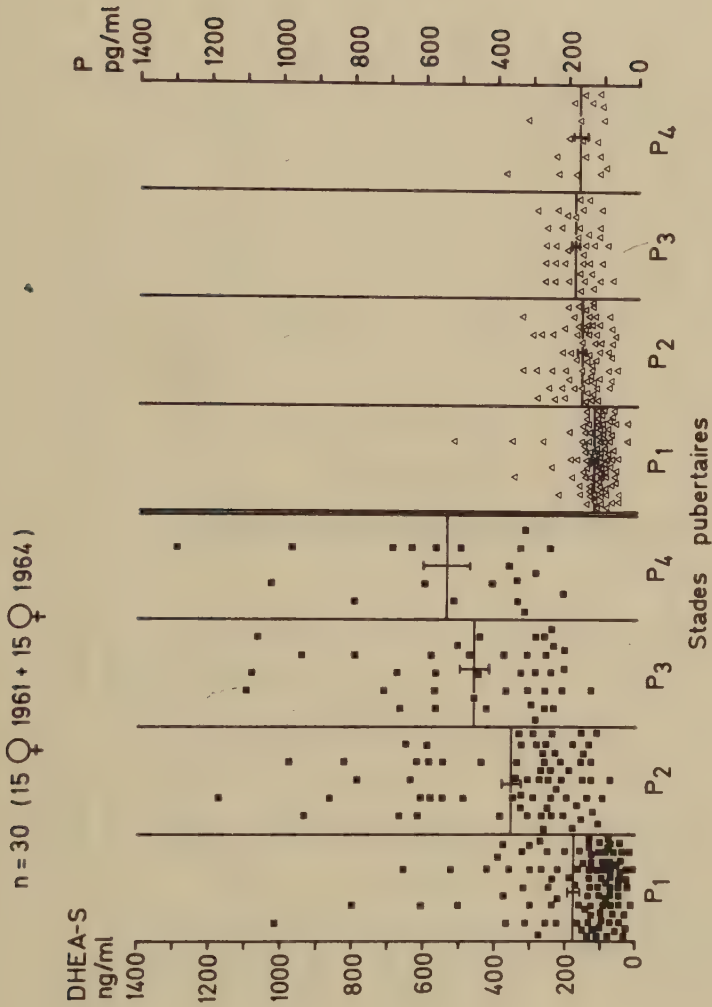


Figure 6 : Valeurs plasmatiques (avec moyenne $\pm$ E.S.M.) du sulfate de déhydroépiandrosterone (DHEA-S, ng/ml) et de la progestérone (P, pg/ml) par rapport aux stades pubertaires P1 à P4 de 15 jeunes filles nées en 1964 et de 15 jeunes filles nées en 1961.

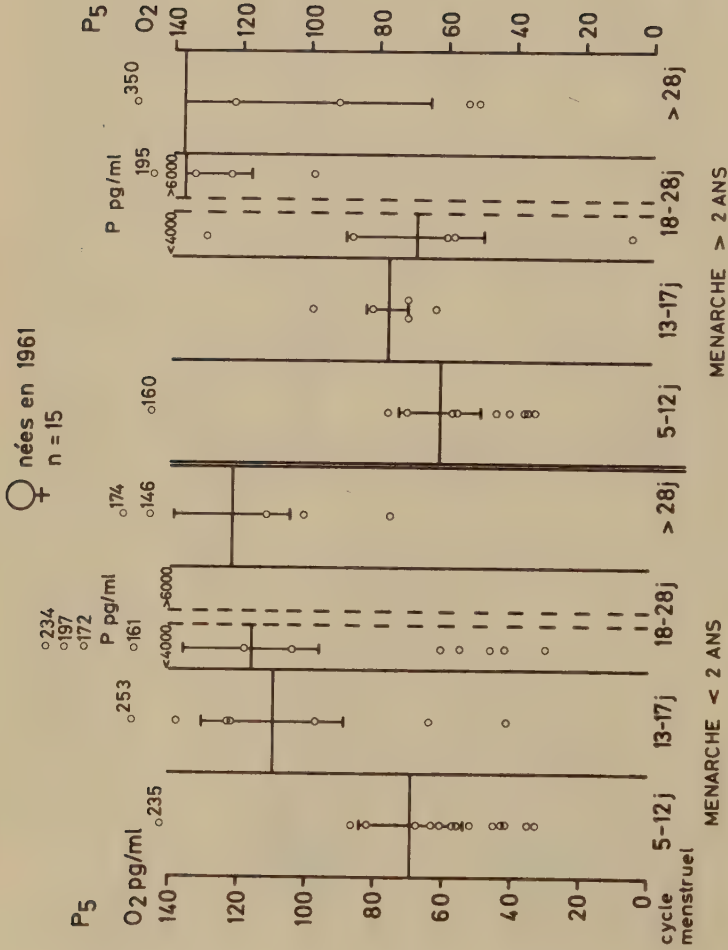


Figure 7 : Valeurs plasmatiques (avec moyenne $\pm$ E.S.M.) de l'oestradiol (O2, pg/ml) au cours du cycle menstruel de 15 jeunes filles nées en 1961.

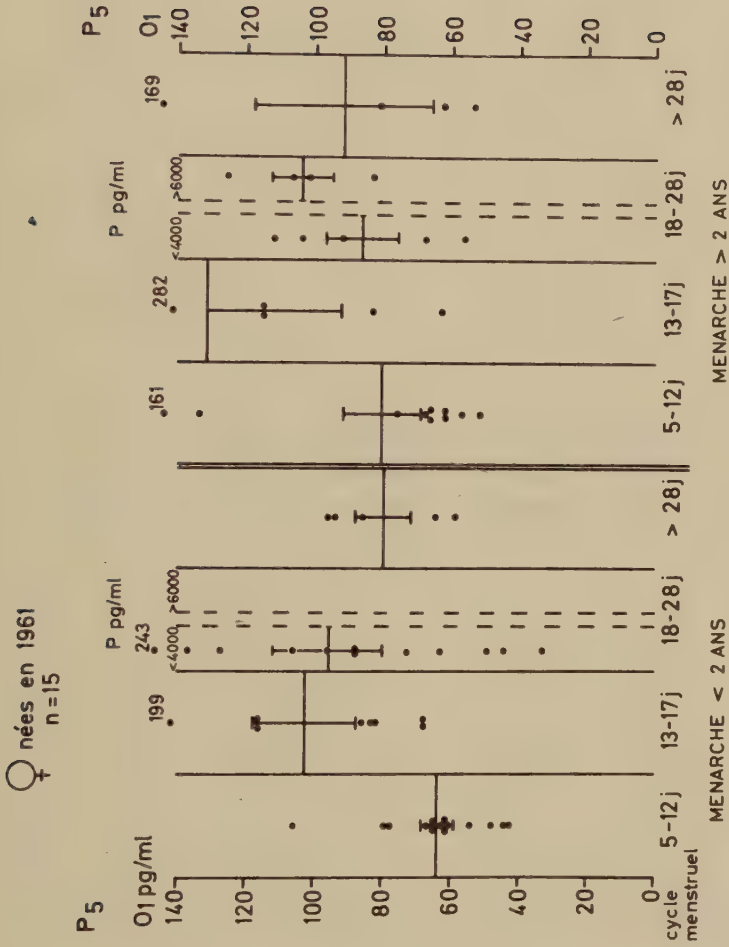


Figure 8 : Valeurs plasmatiques (avec moyenne $\pm$ E.S.M.) de l'oestrone (O1, pg/ml) au cours du cycle menstruel de 15 jeunes filles nées en 1961.

Age osseux (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
6	10,8	10	7	2
6,5	32,3	15	8,6	3
7	29,9	16,1	4,9	11
7,5	29,3	19,5	5	15
8	31	23,4	5,7	17
8,5	27,2	15	4,8	10
9	25,8	9,8	2,5	15
9,5	29,3	15,7	5,2	9
10	28,6	10,5	2,9	13
10,5	35,4	15,2	5,4	8
11	43,5	13,3	3,8	12
11,5	48,7	17,8	5,6	10
12	55,7	14	3,9	13
12,5	66	25,2	6,7	14
13	55,2	19,6	6,5	9
13,5	62,8	26,6	8,9	9
14	66,6	24,4	12,2	4
14,5	66,6	5,2	3	3

Age chro- nologique (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
7,5	25,5	17,4	4,5	15
8	32,6	23,1	6,2	14
8,5	27,5	18	4,6	15
9	25,9	15	3,9	15
9,5	27,2	10,3	2,7	15
10	31,8	13,6	3,6	14
10,5	34,5	12,5	3,2	15
11	50,6	30,3	7,8	15
11,5	47,9	13,4	3,5	15
12	56,9	12,2	3,2	14
12,5	61,3	14,8	3,8	15
13	68,5	24,3	6,7	13

TABEAU 1 : Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestrone (O₁, pg/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1964.

Age osseux (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
6	3,4	0,6	0,5	2
6,5	27	28,9	16,7	3
7	15,6	15,6	4,7	11
7,5	10	6,8	1,8	15
8	13	10,2	2,4	18
8,5	10,4	5,3	1,7	10
9	12	4,9	1,3	14
9,5	13,1	7,9	2,5	10
10	21,1	17,7	5,1	12
10,5	35,5	52	18,4	8
11	42,8	25,2	7,3	12
11,5	38,9	31,9	10	10
12	63	28,1	7,8	13
12,5	80,1	57,1	15,3	14
13	52,3	27,8	9,2	9
13,5	72,7	69,4	23,1	9
14	39,4	1,6	0,8	4
14,5	95,9	11,1	6,4	3

Age chrono- logique (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
7,5	13,6	15,5	4	15
8	14,8	15,9	4,2	14
8,5	10,4	4,8	1,2	15
9	10,7	5,7	1,5	14
9,5	15,3	13,9	3,6	15
10	27,3	38,7	10	15
10,5	32,6	27	7	15
11	45,7	48,6	12,5	15
11,5	45,4	30,3	7,8	15
12	54,9	25	6,7	14
12,5	60,1	28,7	7,4	15
13	92	68,5	19	13

TABLEAU 2 : Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestradiol (O₂, pg/ml)
par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique
de 15 jeunes filles nées en 1964

Age osseux (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
6	83,3	37	16,6	5
6,5	77,1	76,1	28,8	7
7	155	249,4	64,4	15
7,5	134,3	156,8	40,5	15
8	150,9	104	24,5	18
8,5	207,3	220,1	69,6	10
9	197,3	128,2	34,3	14
9,5	242,9	241,7	80,6	9
10	310,1	298,4	82,8	13
10,5	390,2	241,9	85,5	8
11	351,6	237,7	68,6	12
11,5	416,1	297,6	94,1	10
12	399,9	245,9	71	12
12,5	460,6	207,6	55,5	14
13	531,3	347,2	109,8	10
13,5	711,3	394,6	131,5	9
14	632,1	406,5	203,3	4
14,5	894,7	350,3	202,2	3

Age chrono- logique (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
7	133,6	183,1	52,9	12
7,5	113,8	107,9	27,9	15
8	179,5	217,4	58,1	14
8,5	156,6	128,5	33,2	15
9	200,4	213,6	55,2	15
9,5	263,6	286,6	74	15
10	256,3	221,8	59,3	14
10,5	328,4	278,8	72	15
11	378,1	289,9	74,9	15
11,5	431	300,9	83,5	13
12	461,4	305,7	78,9	15
12,5	546,4	348,4	89,9	15
13	595,6	299	86,3	12

TABLEAU 3 : Valeurs plasmatiques moyennes du sulfate de déhydro-épiandrostérone (DHEA-S, ng/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1964.

Age osseux (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10	49	8	5,6	2
10,5	30,6	16	6,5	6
11	48,9	39,3	11,8	11
11,5	43,9	15,5	4,5	12
12	52,9	13	3,8	12
12,5	60	15,7	4,4	13
13	71,9	20,7	5,3	15
13,5	65	21,3	7,1	9
14	88,4	19,9	7,5	7
14,5	80,3	23,2	11,6	4
15	88,3	54,4	15,7	12
15,5	74,7	34	17	4
16	104,9	67,4	18,7	13
16,5	79,8	30,9	17,8	3
17	106,4	43	14,3	9

Age chrono- logique (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10	37	19,6	7,4	7
10,5	43,6	19,7	5,3	14
11	45,3	16,3	4,4	14
11,5	61,3	17,9	4,6	15
12	78,4	30,2	7,8	15
12,5	69,5	25,3	6,5	15
13	-	-	-	-
13,5	70,6	25,6	6,6	15
14	-	-	-	-
14,5	92,1	54,2	14	15
15	-	-	-	-
15,5	101	64,9	16,7	15
16	94,5	33,3	11,1	9

TABEAU 4 : Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestrone (O₁, pg/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1961.

Age osseux (années)	Moyenne	Déviatiion standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10	13,8	5,9	4,2	2
10,5	31,9	12,9	5,3	6
11	25,9	21,6	6,2	12
11,5	33,3	20,2	6,1	11
12	44,5	21,3	6,1	12
12,5	58,5	19,2	5,3	13
13	85	68	17,8	15
13,5	88,8	68,4	22,8	9
14	96,9	45,9	17,4	7
14,5	86	31,6	15,8	4
15	74,1	49,7	14,4	12
15,5	84,7	73,3	36,6	4
16	89,8	60,9	16,9	13
16,5	62,4	35,2	20,3	3
17	100,9	98,7	32,9	9

Age chrono- logique (années)	Moyenne	Deviation standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10	26,1	11,2	4,2	7
10,5	25,7	15,9	4,4	13
11	29,9	19,9	5,3	14
11,5	60,4	51,4	13,3	15
12	83,7	61,9	16	15
12,5	81,4	33,5	8,7	15
13	-	-	-	-
13,5	88,6	63,3	16,3	15
14	-	-	-	-
14,5	87,6	84,4	21,8	15
15	-	-	-	-
15,5	79,9	49,1	12,7	15
16	76,7	44	15,6	8

TABEAU 5 : Valeurs plasmatiques moyennes de l'oestradiol (O₂, pg/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1961.

Age osseux (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10	202,6	72,8	36,4	4
10,5	376,6	217,2	76,8	8
11	426,2	200,4	57,9	12
11,5	369,2	147,7	42,6	12
12	409,6	184,2	51,1	13
12,5	526,8	264,8	73,5	13
13	545,6	263	67,9	15
13,5	708,9	364,5	121,5	9
14	689,2	206,8	84,4	6
14,5	941,5	522	261	4
15	790	340	98,1	12
15,5	1038,5	140,3	70,1	4
16	1032,5	467	129,5	13
16,5	1325	342,7	197,9	3
17	1156,7	564,1	188	9

Age chrono- logique (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10	341	168,4	56,1	9
10,5	359,4	163	42,1	15
11	372,6	191,7	49,5	15
11,5	486,7	220	56,8	15
12	552	246,1	63,5	15
12,5	620,2	359,8	96,2	14
13	-	-	-	-
13,5	735,3	300,5	77,6	15
14	-	-	-	-
14,5	937,3	424,9	109,7	15
15	-	-	-	-
15,5	1066,7	402,8	104	15
16	1355	442	156,3	8

TABLEAU 6 : Valeurs plasmatiques moyennes du sulfate de déhydro-épiandrostérone (DHEA-S, ng/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1961.

Age osseux (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
6	96,6	43,1	30,5	2
6,5	95,6	42,6	24,6	3
7	115,3	60,9	18,4	11
7,5	116,9	48,7	12,6	15
8	112,8	40,2	9,5	18
8,5	148,6	78,8	26,3	9
9	123,9	48,5	13	14
9,5	126,3	63,8	21,3	9
10	135,8	46	12,8	13
10,5	177,8	84,8	30	8
11	171,8	53,6	15,5	12
11,5	159,1	60,4	20,4	10
12	348,1	706,2	195,9	13
12,5	351,1	532,2	153,6	12
13	229,2	97,6	32,5	9
13,5	232,2	115,3	38,4	9
14	230,6	129	64,5	4
14,5	6476,3	7151,4	4128,9	3

Age chrono- logique (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
7,5	120,3	44,2	11,4	15
8	113,9	77,3	20,7	14
8,5	119	39	10	15
9	124,6	67,3	18	14
9,5	124,4	34,5	9,2	14
10	135,1	55	14,2	15
10,5	139,1	45,7	11,8	15
11	147,7	49,4	12,8	15
11,5	173,1	58,1	15	15
12	335,4	680,5	181,9	14
12,5	1242,8	3766,6	1006,7	14
13	793,2	1290,2	357,8	13

TABLEAU 7 : Valeurs plasmatiques moyennes de la progestérone (P, pg/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1964.

Age osseux (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10,5	134,3	44,8	18,3	6
11	166,3	112,2	30	14
11,5	196	88,8	28,1	10
12	184,8	63,4	18,3	12
12,5	186,9	59,8	16,6	13
13	489,2	838,4	224,1	14
13,5	1251,6	3213,3	1016,1	10
14	1402,9	3102,9	1172,8	7
14,5	1873	2650,5	1325,2	4
15	1838,7	5349	1544,1	12
15,5	3847,5	7320	3660	4
16	1399,9	3230,2	896	13
16,5	320,3	184,3	106,4	3
17	1943,8	3435,5	1145,2	9

Age chrono- logique (années)	Moyenne	Déviati on standard (D.S.)	Erreur standard de la moyenne (E.S.M.)	Nombre
10	201,7	147,5	55,7	7
10,5	175,1	92,1	24,6	14
11	179,1	74,3	19,2	15
11,5	191,5	89,9	23,2	15
12	579,3	1437,7	371,2	15
12,5	990,5	2620,6	676,6	15
13	-	-	-	-
13,5	2263,1	5075	1310,4	15
14	-	-	-	-
14,5	391,9	415,3	107,2	15
15	-	-	-	-
15,5	1453,1	3731,6	963,5	15
16	3355,9	5056,2	1787,6	8

TABLEAU 8 : Valeurs plasmatiques moyennes de la progestérone (P, pg/ml) par rapport à l'âge osseux et à l'âge chronologique de 15 jeunes filles nées en 1961.

